

APRENDENDO SOBRE CANABIDIOL: O USO MEDICINAL DE COMPONENTES DA CANNABIS SATIVA

LEARNING ABOUT CANNABIDIOL: THE ME- DICINAL USE OF CANNABIS SATIVA COMPO- NENTS

Janailton Carlos Leopoldo Pinheiro Muniz¹

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) possui fases distintas e níveis diferenciados de comprometimento da saúde psíquica e física, que não provocam a hospitalização. Dessa forma, apresentamos um manual de procedimentos para os cuidados no domicílio do paciente, onde o papel do cuidador é muito importante. A intervenção fisioterapêutica em portadores de DA, atrelada à Medicina, deve ocorrer em caráter preventivo às deficiências que ocorrem pela falta de atividades físicas que deterioram progressivamente a capacidade funcional; a fisioterapia é indicada no caso de pacientes portadores de DA, porque o tratamento precoce tem o caráter preventivo para complicações e minimização dos sintomas que acompanham a patologia em pessoas com idade avançada. O objetivo geral é avaliar e analisar as perspectivas no tratamento medicinal da DA, visando a sua qualidade

¹ Especialista em Cannabis Medicinal pela Universidade São Judas Tadeu



de vida.

Palavras-chave: Alzheimer. Cannabinoides. Tratamentos.

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) has different stages and different levels of mental and physical health impairment, which do not cause hospitalization. Thus, we present a manual of procedures for care at the patient's home, where the caregiver's role is very important. Physiotherapeutic intervention in patients with AD, linked to Medicine, should take place in a preventive way to the deficiencies that occur due to the lack of physical activities that progressively deteriorate the functional capacity; physiotherapy is indicated in the case of patients with AD, because early treatment has the preventive nature of complications and minimization of symptoms that ac-

company the pathology in people of advanced age. The general objective is to evaluate and analyze the perspectives in the medical treatment of AD, aiming at its quality of life.

Keywords: Alzheimer's. Cannabinoids. Treatments.

INTRODUÇÃO

Eu sempre apostei e acreditei no cannabis medicinal, a terapia alternativa às drogas convencionais, eu optei pelo curso para uma especialização melhor e mais qualificada. É uma pós com conteúdos de melhor aprendizado, por isso tive uma desenvoltura e melhor aproveitamento.

Nesse trabalho serão apresentados usos diversos do canabidiol no âmbito da medicina.



A gerontologia vem ganhando relevância em âmbito mundial devido ao aumento da expectativa de vida das pessoas. A esperança de vida do brasileiro aumentou muito nas últimas décadas devido às novas tecnologias no âmbito da medicina e dos medicamentos que possibilitam ao indivíduo avançar na idade, em muitos casos, de maneira saudável e lúcida.

Atualmente, o Estado tem se preocupado em implementar políticas públicas voltadas à faixa etária dos seniores de modo a possibilitar um maior engajamento desses cidadãos em muitos setores da sociedade, mantendo-se atuantes como consumidores e como pessoas que têm direito à qualidade de vida após terem contribuído durante décadas para a economia do país.

No âmbito da saúde pública, as experiências de imple-

mentação de programas têm-se multiplicado e dentre elas, muitas têm alcançado sucesso por atingirem seus objetivos de melhorar a saúde das pessoas idosas.

De maneira geral, a Medicina tem buscado novas formas de atrelar-se à Fisioterapia, por exemplo, que é recomendada à pessoa idosa como maneira preventiva para os riscos de quedas, que são muito comuns a pessoas debilitadas fisicamente.

As doenças degenerativas vêm aumentando significativamente no mundo e como no Brasil sua incidência cresce de maneira preocupante, principalmente devido ao fato do desconhecimento acerca do seu diagnóstico, prevenção e tratamento, propomo-nos a investigar sobre o seguinte problema de pesquisa:

Quais as perspectivas no tratamento da DA de modo a minimizar a incapacidade fun-



cional e a impossibilidade de desempenhar atividades da vida diária com o uso de canabinoides?

O aumento da proporção de idosos na população é um fenômeno mundial. Tal fenômeno, antes observado exclusivamente em países desenvolvidos, passou a ser característico nos países em desenvolvimento. Considerando-se que evidencia-se o crescimento significativo dessa faixa etária, espera-se, conseqüentemente, aumento de casos de demência em curto espaço de tempo, o que justifica o crescente interesse acerca do assunto. Sendo assim, a Medicina proporciona a melhoria na qualidade de vida deste paciente em vários aspectos como veremos no decorrer desse trabalho.

Este estudo se faz relevante dada a magnitude do aumento da proporção de idosos na população mundial, necessitan-

do assim conhecer as diversas nuances da Doença Alzheimer, evitando, assim, sua progressão e sofrimento do paciente idoso. A Medicina e a Fisioterapia visam à independência funcional em sua rotina diária que representa um aspecto crucial na saúde global do paciente idoso com DA.

O objetivo geral é avaliar e analisar as perspectivas no tratamento medicinal da DA, visando a sua qualidade de vida.

De acordo com a metodologia, este estudo se classifica como descritivo devido pelos seus objetivos, porque descreve características de um objeto de estudo específico. Pela natureza dos dados, é classificado como qualitativa por buscar a compreensão e a interpretação de fenômenos. (GONSALVES, 2012)

Köche (2011) concebe várias formas de conhecer, no entanto, a ciência moderna trou-



xe um método prático e eficaz na busca da verdade, compreendido pelo experimento, em formular hipóteses, repetir a experimentação para averiguar as hipóteses e formular generalizações ou leis ou teorias.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é um tipo de demência, caracterizada pela presença de distúrbios cognitivos que interferem nas atividades sociais e profissionais do indivíduo, independente dos níveis de consciência. Inicia-se, geralmente, após os 50 anos, mas os casos tendem a ser esporádicos e familiares. Apesar da causa ainda ser objeto de estudo, acredita-se que a patologia seja ocasionada por uma alteração na produção de apolipoproteína, codificada pelo cromossomo, 19 e 21.

(...) Ao contrário do retardo mental, a demência usualmente ocorre tardiamente no curso da vida. A demência é a deterioração mental generalizada, caracterizada por deterioração e comprometimento da memória, da capacidade de julgamento e do intelecto. Muitas etiologias diferentes podem causar demência. Entre as causas mais comuns de demência incluem-se os infartos múltiplos e a doença de Alzheimer. (EHMAN, 2000, p. 280).

(...) O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer só é realizado pós morte através da autópsia, o diagnóstico clínico tem alto grau de precisão. Os critérios específicos para diagnóstico incluem evidências de per-



da em duas ou mais áreas cognitivas. (ROWLAND, 1997, p. 534-36)

O diagnóstico da doença é realizado através da clínica (MEEM¹ e sintomas), sendo essa acompanhada de diagnósticos diferenciais e exames de imagem RM – Ressonância Magnética ou TC – Tomografia Computadorizada, que podem auxiliar na confirmação da existência ou não da patologia. Uma vez confirmada a presença da patologia, sugere-se um plano de tratamento, incluindo antidepressivos, antipsicóticos e neurotransmissores; assim como também atividades de apoio psicológico e terapia ocupacional com o intuito de reabilitar a memória.

A inexistência da cura para DA, atualmente, é alvo de

1 Mini-Exame do Estado Mental

discussões e estudos inesgotáveis, uma vez que grandes cientistas vêm colocando suas esperanças nas células tronco, mas enquanto isso não se efetiva, a profilaxia continua sendo a melhor forma de prevenir a doença.

(...) O diagnóstico da demência é realizado através da anamnese e da clínica que o paciente apresenta. O diagnóstico diferencial deve ser realizada, lembrando que existem doenças e demências similares a doença de Alzheimer como, por exemplo, a doença de Parkinson, acidente Vascular Encefálico e hematomas subdurais. Para auxiliar no diagnóstico, os neurologistas podem contar com o mine exame do estado mental que melhor avalia a capacidade mental do paciente, assim como



também podem contar com a ressonância magnética que é um método de exame por imagem que identifica áreas cerebrais em atrofia. (GILL, KOKOO, MANDELL, 2000, p. 2200-2)

A DA tem esse nome em homenagem a Alois Alzheimer, que descreveu tanto as características clínicas como as alterações patológicas. Durante muito tempo, a DA se limitou aos casos que se iniciavam 65 anos de idade, no entanto, análises clínicas, patológicas, ultra-estruturais e bioquímicas mentais indicam que a DA e a demência senil (início após os 65 anos) são um único processo; já existe consenso no sentido de considerá-las como única doença (ROWLAND, 1997).

Os primeiros sintomas da DA são as alterações emo-

cionais, seguidas pela perda da capacidade de nomear as coisas, e, por conseguinte, depressão, perda de orientação temporal, chegando à crise com risco de vida, esquecimentos importantes e perda da identidade.

Segundo Rolak (1995), a manifestação clínica deve incluir prejuízo da memória e pelo menos uma outra área de cognição e não deve haver evidência suficiente de outra doença sistêmica ou do cérebro para causar a demência.

Quando os sintomas forem de curta duração (menos de 6 meses) ou existirem aspectos atípicos, tais como progressão rápida ou confusão severa é importante a punção lombar. “Apesar de muitas vezes ser necessário, os dementados apresentam alto risco ao serem institucionalizados durante a evolução do quadro sintomático.” (ROLAK, 1995).



Isso se deve ao progressivo aumento de demência física e necessidade de cuidados profissionais. Eles são asilados que exigem avaliação periódica, equipe multidisciplinar quanto à prevenção e ao tratamento de infecções, distúrbios comportamentais, desnutrição, imobilidade e incontinência urinária. Cuidados com aspectos clínicos podem propiciar a manutenção e o prolongamento de uma melhor qualidade de vida a esses pacientes. (GORZONI; PIRES, 2006)

Devido a todas essas dificuldades encontradas tanto no diagnóstico como no tratamento e as recentes descobertas em relação às células tronco, aumentam as expectativas em relação a um melhor prognóstico, para propiciar uma melhor qualidade de vida aos portadores da síndrome.

CANABIDIOL NO TRATA-

MENTO DE ALZHEIMER

A DA é a doença neurodegenerativa mais comum, caracterizada pela perda progressiva da cognição. Atualmente, mais de 35 milhões de indivíduos têm DA em todo o mundo. Infelizmente, as terapias atuais limitam-se a um alívio sintomático muito modesto. Os cérebros de pacientes com DA são caracterizados pela deposição de amiloide- β e formas hiperfosforiladas da proteína tau. Os cérebros com DA também mostram neurodegeneração e altos níveis de estresse oxidativo e inflamação. O fitocanabinoide canabidiol (CBD) possui propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias e reduz a produção de amiloide- β e hiperfosforilação de tau in vitro. O CBD também demonstrou ser eficaz in vivo, tornando o fitocanabinoide um



candidato interessante para novas intervenções terapêuticas na DA, especialmente porque não possui propriedades psicoativas ou que prejudicam a cognição. O tratamento com CBD estaria alinhado com estratégias medicamentosas preventivas e multimodais visando uma combinação de sintomas patológicos, o que pode ser ideal para a terapia de DA. Assim, esta revisão apresentará uma breve introdução à biologia da DA e opções de tratamento atuais antes de delinear de forma abrangente a biologia e farmacologia do CBD, seguidas de evidências *in vitro* e *in vivo* do potencial terapêutico do CBD. Também discutiremos o papel do sistema endocanabinoide na DA antes de comentar sobre o futuro potencial do CBD para a terapia da DA (incluindo aspectos de segurança). (KARL, GARNER, CHENG, 2017)

A eficácia limitada das terapias atuais contra a DA destaca a necessidade de intensificar os esforços de pesquisa dedicados ao desenvolvimento de novos agentes para prevenir ou retardar o processo da doença. Durante os últimos anos, o direcionamento do sistema canabinoide endógeno surgiu como uma abordagem terapêutica potencial para o tratamento de Alzheimer. O sistema endocanabinoide é composto por uma série de receptores canabinoides, incluindo os receptores CB1 e CB2 bem caracterizados, com seus ligantes endógenos e as enzimas relacionadas à síntese e degradação desses compostos endocanabinoides. Vários achados indicam que a ativação dos receptores CB1 e CB2 por agonistas naturais ou sintéticos, em doses não psicoativas, tem efeitos benéficos em modelos experimentais de Alzheimer por



reduzir a ação nociva do peptídeo β -amilóide e fosforilação da tau, além de promover a mecanismos de reparo intrínsecos do cérebro. Além disso, a sinalização endocanabinoide demonstrou modular vários processos patológicos concomitantes, incluindo neuroinflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. O presente artigo resume os principais estudos experimentais que demonstram as propriedades polivalentes dos compostos canabinoides para o tratamento da DA, que juntos estimulam o progresso em direção a um ensaio clínico. (ASO; FERRER, 2014)

A importância do papel do sistema endocanabinoide (SEC) em doenças neurodegenerativas tem crescido nos últimos anos. Principalmente por causa da alta densidade e ampla distribuição de receptores canabi-

noides do tipo CB(1) no sistema nervoso central (SNC), muitas pesquisas se concentraram nas funções que esses receptores podem desempenhar em condições fisiopatológicas. Nosso entendimento atual, no entanto, aponta para papéis muito diversos para esse sistema. Em particular, outros elementos do ECS, como a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) ou o receptor canabinoide CB(2) são agora considerados alvos farmacológicos promissores para algumas doenças e novos canabinoides têm sido incorporados como ferramentas terapêuticas. Embora ainda preliminares, relatos recentes sugerem que a modulação do ECS pode constituir uma nova abordagem para o tratamento da DA. Dados obtidos in vitro, bem como em modelos animais para esta doença e em amostras humanas parecem corroborar a noção de que a ativação



do ECS, através do uso de agonistas ou pelo aumento do tônus canabinoide endógeno, pode induzir efeitos benéficos na evolução desta doença. (BENITO; NÚÑEZ; PAZOS, 2007)

O objetivo deste estudo foi investigar as potenciais qualidades terapêuticas do Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) em relação à desaceleração ou interrupção das características marcantes da DA. Células precursoras de proteína amiloide- β variante de N2a (A β PP) foram incubadas com THC e testadas quanto aos níveis de amiloide- β (A β) nas marcas de tempo de 6, 24 e 48 horas. O THC também foi testado quanto à sinergia com a cafeína, no que diz respeito à redução do nível de A β em células N2a/A β PPswe. O THC também foi testado para determinar se vários tratamentos eram benéficos. O ensaio MTT foi realizado para testar a toxicidade

do THC. Ensaio de tioflavina T e western blots foram realizados para testar a significância de agregação anti-A β direta do THC. Por fim, o THC foi testado para determinar seus efeitos na glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β) e vias de sinalização relacionadas. A partir dos resultados, descobrimos que o THC é eficaz na redução dos níveis de A β em células N2a/A β PPswe em concentrações extremamente baixas de maneira dependente da dose. No entanto, nenhum efeito aditivo foi encontrado combinando cafeína e THC juntos. Descobrimos que o THC interage diretamente com o peptídeo A β , inibindo assim a agregação. Além disso, o THC foi eficaz na redução dos níveis totais de GSK-3 β e GSK-3 β fosforilada de maneira dependente da dose em baixas concentrações. Nas concentrações de tratamento, nenhu-



ma toxicidade foi observada e o receptor CB1 não foi significativamente regulado positivamente. Além disso, baixas doses de THC podem melhorar a função das mitocôndrias e não inibem o aumento da função das mitocôndrias pela melatonina. Esses conjuntos de dados sugerem fortemente que o THC pode ser uma opção de tratamento terapêutico potencial para a DA por meio de múltiplas funções e vias. (CAO; LI; LIU; et al., 2014)

O USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA NO BRASIL

Os primeiros testes farmacológicos com canabinóides isolados evidenciaram que, exceto para delta9-THC, nenhum outro composto principal psicoativo estava presente na Cannabis sativa. Durante este período,

vários relatos atestam que o CBD não foi capaz de imitar os efeitos da Cannabis, tanto em animais quanto em seres humanos, levando a pensar que era um canabinóide inativo. Este pensamento começou a mudar com a observação de que a atividade em animais de várias amostras de Cannabis foram muito diferentes, um fato que não pode ser atribuído somente aos diferentes teores de delta9-THC. Surgiu, então, a hipótese de que outros canabinóides, entre eles o CBD, pode estar interferindo com os efeitos Delta9-THC. (ZUARDI, 2008)

Muitos estudos interativos entre CBD e delta9-THC foram realizados por diferentes grupos, produzindo resultados aparentemente contraditórios, tanto em animais como em humanos. Os diferentes horários de administração de medicamentos utilizados nestes estudos podem



ajudar a explicar as contradições. Parece que o CBD administrado antes do delta9-THC potencia os efeitos do último composto. No entanto, o uso concomitante de ambos os compostos sugere que o CBD antagoniza os efeitos do delta9-THC. Essa diferença pode ser explicada por interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre os dois canabinóides.

O CBD foi descoberto por ser um inibidor potente do metabolismo da droga: Hepática Pré-tratamento de ratinhos com elevadas doses de CBD provoca um aumento no nível de delta9-THC no cérebro. Recentemente, evidências de que o CBD também inibe a hidroxilação metabólica de delta9-THC em voluntários humanos foi obtida. Esta interação farmacocinética poderia explicar os efeitos aumentados da delta9-THC por CBD pré-tratamento. Por ou-

tro lado, o CBD não é capaz de alterar o nível de sangue delta9-THC com a co-administração de ambos os compostos em seres humanos voluntários ou ratos. Por isso, tem sido sugerido que o CBD pode antagonizar os efeitos do delta9-THC farmacodinamicamente. (ZUARDI, 2008)

Há cerca de 80 componentes presentes na Cannabis sativa, sendo que o Canabidiol (CBD) corresponde a aproximadamente 40% desses canabinóides; sua característica principal é o desprovimento de efeitos psicológicos e cognitivos que são típicos do Δ 9-Tetraidrocanabinol. As propriedades ansiolíticas do CBD não vêm sendo testadas na ansiedade clínica; o CBD tem uma ação dupla por meio dos receptores tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Assim, o estudo realizado por Bergamaschi et al. (2011) procuraram:



[...] avaliar o efeito ansiolítico do CBD na ansiedade patológica e verificar de que modo o bloqueio dos receptores CB1 interfere na ansiedade experimental induzida em voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP) e se esse bloqueio interfere no efeito ansiolítico do CBD. CBD ou placebo serão administrados via oral em voluntários com TAS (n=12) e CBD/placebo, CBD/Rimonabanto, placebo/Rimonabanto ou placebo/placebo serão administrados via oral em voluntários saudáveis (n=12). Todos os sujeitos serão submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP), em um procedimento duplo-cego.

As pesquisas com o Canabidiol, no Brasil, datam da década de 1970; sua ação antiepiléptica correspondentes às primeiras ações farmacológicas da CBD descritos foram os antiepilépticos e os sedativos. Em 1973, um grupo brasileiro CBD informou que estava ativo na redução ou bloqueio de convulsões produzidas em animais experimentais por uma variedade de procedimentos, o que foi confirmado por um outro grupo mais tarde. (CARLINI et al., 1973; Izquierdo; ORSINGHER; BERARDI, 1973)

Em 1979, o mesmo grupo de Cunha et al. (1980) testou CBD no tratamento para a epilepsia de difícil controle em 16 pacientes. Cada paciente recebeu, em um procedimento de dupla ocultação, de 200 a 300 mg por dia de CBD ou placebo,



durante quatro meses e meio. Durante todo o experimento, os pacientes não cessaram a administração das drogas antiepiléticas prescritas antes do experimento (que não tinha eliminado suas apreensões). Apenas um dos oito pacientes recebendo CBD não demonstraram nenhuma melhora, enquanto que entre os pacientes que receberam o placebo, houve apenas uma melhora, enquanto sete mantiveram o mesmo quadro anterior. Em um estudo realizado por Cunha et al. (1980) com menor grau de sucesso, nenhuma melhoria significativa da frequência de crises foi observada entre os 12 pacientes epiléticos que receberam 200-300 mg de canabidiol por dia, concomitante à administração dos medicamentos tradicionais indicados ao tratamento.

TRATAMENTO COM EPI- DIOLEX DO LABORATÓ- RIO W PHARMACEUTI- CALS NOS EUA

É importante para obter o controle das crises em qualquer idade, mas em crianças, as convulsões não controladas podem afetar o cérebro e o desenvolvimento neurocognitivo, que pode ter um efeito extraordinário na qualidade de vida e contribuir para o prejuízo cognitivo progressivo. A droga Epidiolex é um canabinóide purificada que vem numa forma líquida que não contém tetra-hidrocanabinol (THC), o componente psicotrópico na Cannabis. Produzido pela empresa biofarmacêutica GW Pharmaceuticals, Epidiolex é considerado uma substância do cronograma 1 e restrita e severamente acompanhada por ambos os órgãos americanos: pela Food



and Drug Administration (FDA) e EUA Drug Enforcement Agency (DEA). (CILIO; SULLIVAN, 2014)

Os pacientes possuem idades entre um e 18 anos, sendo portadores de epilepsias intratáveis e tendo demonstrado serem resistentes a muitos, se não a todos os tratamentos anti-epilépticos, incluindo drogas e uma dieta cetogênica. Isto inclui as crianças com síndrome de Dravet, uma doença genética rara que se manifesta principalmente na infância, muitas vezes, incapacitante devido às convulsões que ocorrem diariamente em número que podem chegar a centenas, bem como profundos déficits cognitivos e sociais. (CILIO; SULLIVAN, 2014)

Por um ano, os pacientes serão cuidadosamente monitorados com crises diárias e exames de sangue para medir os níveis de

outros medicamentos anti-convulsivos dos pacientes, a fim de aprender sobre segurança, dosagem, eficácia e interações medicamentosas. Os experimentos em modelos animais demonstraram o funcionamento do CBD como anticonvulsivante, mas este é apenas o passo inicial exploratório para determinar se mais testes de CBD como anticonvulsivante são necessários. O Hospital de UCSF Benioff Children foi o primeiro a administrar Epidiolex em crianças com epilepsia. Em abril de 2013, a droga foi dada a dois pacientes que fizeram parte de um estudo exploratório especial aprovado pelo FDA Investigational New Drug programa (IND) e os resultados dessa experiência inicial ajudou a fornecer a estrutura para o estudo, de acordo com pesquisadores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



O Brasil vivencia, atualmente, a exemplo de outros países em desenvolvimento e desenvolvidos, o fenômeno do envelhecimento da população, sendo que para as próximas décadas há perspectivas de maioria de idosos com o prolongamento da expectativa de vida.

As medidas preventivas quanto ao envelhecimento saudável vêm sendo tomadas desde a década de 1990 com as mudanças nas leis e consequente implementação de programas de Atenção Integral à Saúde do Idoso. Desde então, o Estado tem promovido e incentivado debates, congressos para tratar do tema da Gerontologia em Saúde Pública, sendo que, a partir de 1994, os cursos de formação superior da área da saúde foram incentivados a incluir em seus currículos temas ligados à Geriatria e à Gerontologia para

prepararem profissionais com competências para o tratamento mais adequado aos idosos com respeito e dignidade.

O Conselho Federal de Medicina considera um avanço os estudos acerca do uso do cannabidiol com evidências experimentais nas últimas quatro décadas que demonstram sua eficácia como substância de amplo espectro em ações farmacológicas. Dentre o potencial interesse terapêutico para quadros nosológicos destacam-se: epilepsia, esquizofrenia, Parkinson, DA, isquemias, diabetes, náuseas, câncer, analgésico e imunossupressor em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento.

Há um extenso caminho a ser percorrido no âmbito de pesquisas e estudos em animais e seres humanos para ratificar a eficácia desse componente da Cannabis sativa e esperamos ter



contribuído com essa reflexão re-alizada aqui nesse estudo.

REFERÊNCIAS

ASO, Ester; FERRER, Isidre. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Frontiers in Pharmacology*, v. 5, 2014. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00037/abstract>>. Acesso em: 13 Out. 2022.

BENITO, Cristina; NÚÑEZ, Estefanía; PAZOS, María Ruth; et al. The Endocannabinoid System and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, v. 36, n. 1, p. 75-81, 2007.

BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H. C.; CHAGAS, M. H. N.; OLIVEIRA, D. C. G. de. Cannabidiol reduces the anxiety

induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36 (6), 1219-1226. 2011.

CAO, Chuanhai; LI, Yaqiong; LIU, Hui; et al. The Potential Therapeutic Effects of THC on Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 42, n. 3, p. 973-984, 2014.

CILIO, Maria Roberta; SULLIVAN, Joseph. UC San Francisco-Led Study First to Gather Data on Safety and Tolerability of Non-Psychotropic Component of Cannabis for Children. Fevereiro de 2014.

CUNHA, J. M.; CARLINI, E. A.; PEREIRA, A. E.; RAMOS, O. L.; PIMENTEL, G.; GAGLIARDI, R.; SANVITO, E. L.; LANDER, N.; MECHOULAM,



- R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-85.
- GILL, G. N; KOKOO; Mandell; OCKNER, R.K; SMITH, T.W. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. (Vol. 2).
- GORZONI, Milton Luiz; PIRES, Sueli Luciano. Aspectos clínicos da demência senil em instituições asilares. *Rev. psiquiatr. clín.* 2006, vol.33, n.1, p. 18-23.
- KARL, T.; GARNER, B.; CHENG, D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. *Behav Pharmacol.* 2017 Apr;28(2 and 3-Spec Issue):142-160. Doi: 10.1097/FBP.0000000000000247. PMID: 27471947.
- ROLAK, Loren: Segredo em neurologia. Jacques Vissoky. Porto Alegre: Artes Médica Sul Ltda.1995. 512p. (228-234).
- ROWLAND, Lewis. Merritt: Tratado de neurologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 805p.
- ZUARDI, Antonio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2008, vol.30, n.3 [cited 2014-05-18], pp. 271-280.

